

Genetikai és környezeti rizikófaktorok, informatív altípusok, és lehetséges endofenotípusok major depresszióban

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Bianchi-Rimay Tímea Anna



SZEGED

2016

**Genetikai rizikófaktorok, informatív altípusok, és lehetséges
endofenotípusok major depresszióban**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Bianchi-Rimay Tímea Anna

Témavezetők:

Dr. Vetró Ágnes, Dr. Kapornai Krisztina

Szegedi Tudományegyetem

ÁOK Gyermekklinika Gyermekpszichiátriai Osztály

Klinikai Orvostudomány Doktori Iskola- Kísérletes és Klinikai
Idegtudomány

2016

Bevezetés

A tudományos irodalomban jól dokumentált, hogy a major depresszió hátterében nagy valószínűséggel komplex genetikai, epigenetikai, környezeti és fejlődési tényezők kölcsönhatásai állnak. A betegség pontos mechanizmusa azonban még mindig kevésbé ismert. Egybehangzó bizonyítékok alapján a gyermekkori kezdetű depresszióban szerepet játszanak örökletes tényezők. A pszichopatológia neurobiológiájának mélyebb megértése és a kockázati és védő faktorok további azonosítása szükséges ahhoz, hogy a major depresszió hatékonyabb terápiáját fejleszthessük ki.

A depresszió lehetséges genetikai háttere - oxitocin és prolaktin gének

A depresszióval összefüggő fenotípusok molekuláris genetikai vizsgálata viszonylag ritka gyermekkorú mintán, ezen vizsgálatok többsége is a szerotonin rendszer génjeire összpontosít. A szerotonin transzporter (SLC6A4) és szerotonin receptor (például 5HT1A, 1B, 2A) gének variánsaira irányuló genetikai asszociációs vizsgálatok a depresszióval gyenge, következtelen összefüggést találtak. Ez alapján feltételezhetjük, hogy a szerotonerg rendszeren kívüli gének is fontos szerepet játszhatnak a hangulati zavarok, mint például a major depresszió etiológiájában. Az oxitocin (OXT) és a prolaktin (PRL) olyan neuropeptid hormonok, amelyek kapcsolatot mutatnak az antidepresszánsok hatásával, befolyásolják a szerotonerg rendszer működését és szerepet játszanak a stresszválaszban. Valamint humán biomarker tanulmányok számos bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozólag, hogy az oxitocin szerepet játszik a depressziós tünetekben. A prolaktin szekréciója is függ a szerotonerg rendszertől. További eredmények pedig egy, a hipotalamuszban található OXT-PRL visszacsatolási hurokról szolgálnak adatokkal.

***BDNF* (agyi neurotrofikus factor) gén**

A *BDNF* Val66Met a 196-os nukleotid egy pontos nukleotid-polimorfizmusa (SNP) az 5-ös exonban, mely egy Val / Met aminosav cserét eredményez a 66-os kodonban. Ez befolyásolja a pro-*BDNF* szekvenciát, és habár az érett *BDNF*-re nincs funkcionális hatása, de a celluláris transzportban és a szekrécióban változásokat okoz. A kódolt fehérje egy neurotrofin, mely a hippocampus dendritikus morfológiájában és a szinaptikus funkcióban játszik szerepet. A hatását vizsgálták depresszióban, melyet a betegséghez kapcsolódó csökkent hippocampus térfogat és a hippocampus és a szérumban *BDNF* szintek is alátámasztanak.

A gyulladáshoz kapcsolódó citokinek

Ismert, hogy a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek genetikai variánsai szerepet játszhatnak a depresszió megjelenésében. Korábbi vizsgálatok megnövekedett interferon-gamma ($IFN\gamma$) szintet találtak major depressziós betegekben. Ezen felül, a interferon-gamma szint növekedése korrelált az interferon-gamma +874 T / A egy pontos nukleotid-polimorfizmus jelenlétével.

Egyéb, a depresszióra való hajlamot befolyásoló tényezők

Jelen dolgozatomban számos olyan tényezőt tárgyalok, amelyek befolyásolhatják és / vagy módosíthatják a depresszióra való genetikai hajlamot. Az eddigi genetikai vizsgálatok mérsékelt sikere részben a jelenleg használt klasszifikációs rendszereknek, mint például a DSM-IV-nek (Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve – Negyedik Kiadás) tulajdonítható. A DSM-IV által meghatározott major depressziós zavar mind etiológiája, mind tünetei, mind pedig a funkciószint és a kezelésre adott válasz tekintetében heterogén. A major depresszió egyik, különböző klinikai és biokémiai jellemzőkkel rendelkező klinikai altípusa a melankóliás depresszió. Számos biológiai markert vizsgáltak ezzel a feltételezett endofenotípussal kapcsolatban. Előzetes bizonyítékok arra utalnak, hogy a melankóliás depresszió kialakulását befolyásolhatják genetikai tényezők.

A depresszió szomatikus típusa

Egy másik figyelemre érdemes fenotípus a depresszió szomatikus típusa (STOD). A gyulladásos citokinek viselkedési tüneteket okozhatnak ("sickness behaviour"-SB) és ezek a tünetek a depresszióéval mutatnak hasonlóságot. Közéjük tartozik a fáradtság, a megváltozott alvásmintázat, a pszichomotoros meglassulás, a szociális visszahúzódás, az étvágytalanság, az anhedonia és a csökkent kognitív funkció. Az INF- γ -t elsősorban a T-limfociták választják ki, általában fáradtságot, rossz közérzetet, fejfájást, étvágytalanságot, fogyást, gyengeséget, letargiát és koncentrációs nehézségeket okoz, amik mind a depresszió tünetei is. Ennek a hasonlóságnak a felismerése vezetett ahhoz az elmélethez, hogy a gyulladásos citokinek is szerepet játszanak a depresszió kialakulásában.

Stresszteli életesemények szerepe

A stresszteli életesemények szerepe depresszióban bizonyított, valamint számos korábbi tanulmány kimutatta hangulati zavarokban a gén és a környezet ($G \times E$) kölcsönhatásának szerepét. Számos környezeti tényezőt azonosítottak amelyek kölcsönhatásba léphetnek a genetikai háttérrel, többek között a korai és a legfrissebb stresszteli életeseményeket és a szülői depressziót. A *BDNF* Val66Met polimorfizmus és a környezeti stressz közötti kölcsönhatás szerepet játszott a depresszió kialakulásában, még akkor is, ha szétválasztották a tisztán környezeti és a részleges genetikai szabályozás alatt álló környezeti tényezőket és hosszmetzeti felmérést végeztek.

Célok és hipotézisek

Hogy a depresszió kialakulásához hozzájáruló lehetséges genetikai faktorokkal kapcsolatos tudásanyagot gyarapítsuk, megvizsgáltuk, hogy az *OXT*, *OXTR*, *PRL*, vagy *PRLR* gén polimorfizmusok, a *BDNF* Val66Met polimorfizmus, illetve a *BDNF* Val66Met polimorfizmus stresszteli életeseményekkel való kölcsönhatása hozzájárul-e a melankóliás depresszió kialakulásához.

Specifikusan, azt feltételeztük, hogy:

- 1) Az egypontos nukleotid-polimorfizmusok (SNP-k) az *OXT*, *PRL* lókuszokon és receptoraikon kapcsolatban vannak a gyermekkori kezdetű hangulati zavarokkal (COMD)

Ezután depressziós gyermekeken és egészséges testvéreiken a *BDNF* Val66Met polimorfizmussal kapcsolatos előzetes vizsgálataink alapján, a gyermekkori kezdetű depresszió lehetséges genetikai hátterét tovább vizsgálva, nagyobb esetszámon néztük meg, hogy a *BDNF* Val66Met polimorfizmus, illetve annak kölcsönhatása stresszteli életeseményekkel megkülönbözteti-e a melankóliás és nemmelankóliás depressziós csoportokat.

2) Specifikusan, azt feltételeztük, hogy:

- a) A melankóliás és a nemmelankóliás depressziót különböző *BDNF* Val66Met genotípus és allél eloszlás jellemzi
- b) A korábbi stresszteli életesemények *BDNF* Val66Met polimorfizmussal való kölcsönhatása befolyásolja a melankóliás depresszió megjelenését

Továbbá megvizsgáltuk az interferon-gamma +874 T / A egypontos nukleotid-polimorfizmus és a gyermekkori kezdetű depresszió egy homogén tünetcsoportja közötti lehetséges összefüggést.

3) Azt feltételeztük, hogy:

Különbözik az *IFN- γ* +874 T / A genotípus és allél eloszlás a szomatikus típusú depresszióban szenvedők (STOD), illetve azon depressziós probandok között, akik nem tartoznak a vizsgált szomatikus tünetcsoportba.

Ezen vizsgálatok újító módon egyesítik a gyermekkori kezdetű major depresszió molekuláris genetikáját vizsgáló tanulmányokat.

Módszerek

Résztvevők, bevételi és diagnosztikus eljárások a gyermekkori kezdetű major depressziót vizsgáló tanulmányunkban

Jelen munkámban három különböző, de összefüggő vizsgálatot írok le, melyek depressziós probandokat és egészséges testvéreiket vizsgálják. A minta reprezentatív a magyar gyermekpszichiátriai klinikákra és járóbeteg rendelésekre beutalt depressziós gyermekpopulációra, mivel a kutatási helyek a vizsgálat ideje alatt az új esetek több, mint 85%-át látták el.

Diagnosztikai eszközök és kérdőívek

Általános adatlap gyermekek és a serdülők számára (GIS)

A GIS egy strukturált klinikai interjú, amelyben előre kódolt válaszlehetőségek vannak. A GIS-ben a szülő válaszol a gyermek szocio-demográfiai / családi hátterével, fejlődésével, oktatásával, kórtörténetével és életeseményeivel kapcsolatos kérdésekre.

ISCA (Interview Schedule for Children and Adolescents) - Diagnosztikus Verzió (ISCA-D)

A major depressziót az ISCA-D félig strukturált pszichiátriai interjú segítségével diagnosztizáltuk, melyben mind a korábbi, mind a jelenlegi diagnózisokat értékeltük. Az interjú magában foglalja a legtöbb DSM-IV I. tengely diagnózist (Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve–Negyedik Kiadás) és még néhány DSM-III (Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve–Harmadik Kiadás) tünetet is. A klinikus értékelésének alapját mind a szülő, mind a gyermek / serdülő válasza adja, minden tünetre egy végső, közös pontszámot adva.

Gyermek Depresszió Kérdőív-Rövid Változat (CDI-Short Form)

A kezdeti értékelés részeként a 10 tételes Gyermek Depresszió Kérdőív került megalkotásra. A Gyermek Depresszió Kérdőív eredeti formájában egy 27 tételes önkitöltős kérdőív gyermekek és serdülők számára. A rövid változat egy többértékelős, 7-17 évesek depressziós tüneteit felmérő kérdőív, mely korrelál a teljes kérdőívvel ($r=0,89$). Az ebben a tanulmányban papír formátumban kitöltött kérdőív a depressziós tünetek gyors értékelését tette lehetővé.

Statisztikai módszerek

Számos analízist végeztünk a Haploview V 3,32 program (Barrett et al., 2005) használatával az oxitocin és a prolactin génváltozatok tanulmányozására, beleértve a Hardy-Weinberg és mendeli öröklés, és az átviteli egyensúlyhiány teszteket (TDT). A Nyholt (2004) spektrális felbontás (SNPSpD) módszerrel minden egyes génre korrigált szignifikancia szintet számoltunk. Az SNPSpD általi korrekciót a tesztelt gének számára való korrekció követte, a többszörös összehasonlítás számításba vételére. A haplotípus blokkok Gabriel et al. (2002) kritériumai alapján kerültek meghatározásra. Minden 0,05-nél nagyobb gyakoriságú haplotípust a gyermekkori kezdetű depresszióval való összefüggésre is vizsgáltunk.

A melankóliás depressziósak nemmelankóliásokkal, valamint egészséges testvéreikkel (nem mutatható ki DSM-IV I. tengely zavar) való összehasonlítására a következő statisztikai módszereket alkalmaztuk: A csoport jellemzők meghatározására két mintás t- tesztet és a χ^2 próbát végeztünk. Fisher egzakt tesztet használtunk az allél frekvenciák összehasonlítására. A χ^2 -tesztet alkalmaztuk a genotípus gyakoriság meghatározására a nem-melankóliás és melankóliás alcsoportok, továbbá a melankóliás probandok és egészséges testvéreik között, a szignifikancia szintet p kisebb, mint 0,05-re beállítva. A teljes súlyozott és csoportonként súlyozott életesemény pontszámok és a *BDNF* Val66Met genotípusok vizsgálatára logisztikus regressziós modelleket alkalmaztuk. Ezeket a modelleket a teljes melankóliás csoportra alkalmaztuk. A fő hatásokat és a lehetséges interakciókat a likelihood ratio tesztel (lépésenkénti regresszió) vizsgáltuk. Az első modellben (1-es logisztikus regressziós modell) a teljes súlyozott életesemény pontszám és Val66Met genotípusok fő hatásait vizsgáltuk. Majd hozzászámoltuk az összes súlyozott életesemény pontszám és Val66Met genotípusok interakcióját. A második modellben (2-es logisztikus regressziós modell) a genotípust és a csoportosított életesemény pontszámok fő hatásait vizsgáltuk, később hozzászámolva a csoportosított életesemény pontszámok és Val66Met genotípusok közötti lehetséges interakciókat. Az életesemények fő hatását folyamatosan elemeztük, mivel a folyamatos pontszám több információt ad, mint a dichotóm változók, így érzékenyebb eredményeket nyújtva. A genotípus-melankólia interakcióra hatás méretet számoltunk, majd a GPower (Faul és mtsai., 2007) módszer alkalmazásával teljesítmény analízist hajtottunk végre.

Eredmények

Az OXT, OXTR, PRL, és PRLR gének vizsgálata

Összesen 678 családot genotipizáltunk 16 egyponos nukleotid-polimorfizmusra az *OXT*, *OXTR*, *PRL*, és *PRLR* géneken. Az *OXT* génben háromból kettő egyponos nukleotid-polimorfizmus szignifikáns eredményt mutatott (rs2740210 és rs4813627). Az SNPSpD használata után mind a kettő névlegesen szignifikáns volt, de ez eltűnt, miután a tesztelt gének számára vonatkozó

Bonferroni-korrekciónal a szignifikancia szintet leszállítottuk. Nem találtunk szignifikáns összefüggést az *OXTR*, *PRL*, vagy *PRLR* gének egyetlen egy pontos polimorfizmusára sem. Csak egy haplotípus blokkot azonosítottunk, mely a *PRL* gén rs1205960 és rs849886 régióit öleli fel. Egyik haplotípus sem volt szignifikáns. Az *OXT* géntől 3' irányba található három egy pontos polimorfizmusnál két további feltáró elemzést végeztünk a szülői származási hatások (parent-of-origin effects) és a proband neme hatásának vizsgálatára. Ezt egy egyirányú Fisher egzakt teszt követte, arra a feltevésre alapozva, hogy az ösztrogén *OXT* expresszióra való hatása jelentősebb a nőktől és nőkre történő transzmissziókban. Három *OXT* egy pontos nukleotid-polimorfizmus mutatta az rs2740210 és rs4813627 anyai transzmissziós torzítását, míg egyik apai transzmisszió sem volt szignifikáns; a legtöbb apai transzmisszió ugyanolyan irányú volt, mint az anyai, Fisher egzakt teszt által nem kimutatható szülői származási hatással. Hasonlóképpen, mindhárom *OXT* egy pontos nukleotid-polimorfizmus torzított transzmissziót mutatott a lányoknál, de a proband nemének hatása nem volt szignifikáns a többszörös tesztelésre való korrekció után az rs2740210 vagy az rs2770378 egy pontos polimorfizmusokra.

A *BDNF* Val66Met polimorfizmus vizsgálata

A *BDNF* Val66Met polimorfizmus szerepét vizsgálva a melankoliás fenotípusban, az előzetes vizsgálatok során a *BDNF* Val66Val genotípus szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordult elő a depressziós csoportban, mint a kontrollokban. Nem találtunk szignifikáns különbséget a *BDNF* allélok gyakorisága között a melankoliás és a nem-melankoliás csoportban. A vizsgált szomatovegetatív tünetek közül (gyenge koncentráció, memória zavar, figyelmetlenség, álmatlanság, hiperszomnia, fogyás vagy hízás, pszichomotoros retardáció vagy izgatottság) a hiperszomnia mutatott összefüggést a Val66Met genotípus gyakoriságával. Ami a kategorizált életesemény csoportokat illeti, az előzetes vizsgálatokban a *BDNF* Val allél a családtagok körében megjelenő pszichiátriai betegségek előfordulásával mutatott asszociációt.

A *BDNF* Val66Met és a stresszteni életesemények interakciójának vizsgálata, továbbá genotípus és allél eloszlások melankóliás és nem-melankóliás depressziós résztvevők között

Ezen tanulmányunk első hipotézisét tesztelve, az allél gyakoriságban nem volt szignifikáns különbség a két diagnosztikus csoport között. A nem-melankóliás depressziós fiataloknál a valamivel magasabb arányú Met-tartalmú genotípus felé mutató trendet észleltünk, bár ez statisztikailag nem volt szignifikáns. Második hipotézisünket vizsgálva a teljes melankóliás csoportban, a statisztikai analízis címszó alatt ismertetett 1-es logisztikus regressziós modellel, nem tudtuk kimutatni a teljes stresszteni életesemény csoport és a *BDNF* polimorfizmus melankóliára vonatkozó fő hatását, sem pedig szignifikáns interakciós hatást. Amikor a 2-es modellt alkalmaztuk, az életesemény csoportok külön-külön történő vizsgálatára, egyik esemény sem járult hozzá szignifikánsan a modellhez. Mindkét esetben a Met-tartalmú genotípust vettük referencia-kategóriának.

Az interferon-gamma +874 T / A polimorfizmus és a szomatikus típusú depresszió (STOD) vizsgálata

A STOD csoportban magasabb volt az A allélt tartalmazó genotípusok gyakorisága, mint a kontroll-csoportban, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Az allélgyakoriságok összehasonlításával nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget. Ezért eredményeink nem támasztják alá a feltételezett összefüggést a *IFN- γ* +874 polimorfizmus és STOD között. Ugyanakkor azt a tendenciát észleltük, hogy az A allélt tartalmazó genotípusok gyakrabban fordultak elő a STOD csoportban.

Diszkusszió

Egy pontos nukleotid-polimorfizmusokat vizsgáltunk az *OXT* és *PRL* gének és receptoraik mentén. A két *OXT* SNP (rs2740210 és rs4813627) és a gyermekkori kezdetű major depresszió kapcsolatára utaló trendszerű összefüggés a többszörös tesztelésre való korrigálás után nem

bizonyult szignifikánsnak. A kiegészítő elemzések kezdetben a proband nemének hatását mutatták az *OXT* rs2740210 és rs2770378 egy pontos polimorfizmusokra, de ez nem volt szignifikáns a többszörös tesztelésre való korrigálás után. Tudomásunk szerint ez az *OXT* és *PRL* variánsok első genetikai asszociációs vizsgálata gyermekkori hangulatzavarral rendelkező betegcsoportban. Leírjuk a kezdetben egy esetleges kapcsolat jelenlétét sejtető eredményeket két *OXT* polimorfizmusra (rs2740210 és rs4813627) és a gyermekkori kezdetű major depresszióra. Az eredmények összefüggést mutattak a spektrális felbontást követően, de nem voltak szignifikánsak a tesztelt gének számára való korrekció után. Az *OXTR*, *PRL* és *PRLR* polimorfizmusok nem mutattak összefüggést a gyermekkori kezdetű depresszióval. A másodlagos elemzések során, a szülői és a proband nem hatásának elemzése után nőtt két *OXT* polimorfizmussal való összefüggésre vonatkozó relatív szignifikancia. A lányokra vonatkozó proband nemi hatás nem volt statisztikailag szignifikáns a többszörös tesztelésre való korrekciót követően. Figyelembe véve, hogy az *OXT* polimorfizmusok egy feltételezett szabályozó régióban találhatóak, a szülői és a proband nemének hatására vonatkozó feltáró elemzéseink jelentőséggel bírhatnak az epigenetikai faktorok vizsgálata szempontjából, s további kutatások tárgyát képezhetik.

Mivel a *BDNF* Val66Met polimorfizmust vizsgáló előzetes tanulmányunk azt mutatta, hogy a változat szerepet játszhat a melankóliás depresszió megjelenésében, úgy döntöttünk, hogy az elemzéseket nagyobb adatbázison, tovább fejlesztett melankóliás kritériumokkal is elvégezzük, a probandok egészséges testvéreit véve kontroll csoportként. Majd tanulmányoztuk a *BDNF* polimorfizmus szerepét és stresszteli életeseményekkel való kölcsönhatását korai kezdetű melankóliás depresszióban. A vizsgált polimorfizmus mintánkban nem mutatott összefüggést a gyermekkori kezdetű melankóliás depresszióval. Mintánkban a melankólia gyakoriságát a korábbi tanulmányokban közzétett 20% és majdnem 50% közöttinek találtuk; a nők aránya szignifikánsan magasabb volt a melankóliás, mint a nem-melankóliás csoportokban, ami arra utal, hogy a nők hajlamosabbak a korai kezdetű melankolikus fenotípusra. A eredmény egy, a jövőbeli kutatások szempontjából érdekes javaslatot is felvázol, mivel az altípus jelenléte befolyásolhatja a kezelésre adott választ és a szövődményeket.

Köszönetnyilvánítás

Az amerikai Nemzeti Mentálhigiénés Intézet (National Institute of Mental Health) program projektjei (# P01 MH056193, MH084938 HHS, Washington, DC) és a SickKids Foundation-CIHR New Investigator Ösztöndíj pénzügyi támogatását ezúton is köszönjük. Köszönettel tartozunk továbbá a Gyermekkori Kezdetű Hangulatzavarok Nemzetközi Konzorcium tagjainak. Köszönöm azon részlegek és osztályok vezetőinek és munkatársaiknak, ahol a résztvevők toborzása folyt. Hálásan köszönöm témavezetőimnek, Dr. Vetró Ágnesnek és Dr. Kapornai Krisztinának, akik ezen kutatási munkát végig irányították és támogatták. Szeretném kifejezni őszinte hálámat Maria Kovacs-nak Ph.D. tanulmányaim és a kapcsolódó kutatások folyamatos támogatásáért. Szeretném megköszönni Juhász Anna, Fehér Ágnes, Kiss Enikő, Baji Ildikó, Benák István segítő közreműködését. Szeretnék köszönetet mondani a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika, Gyermekpszichiátriai Osztályán dolgozó kollégáimnak. Fabrizionak, hogy hitt bennem, és mellettem állt ez idő alatt. Továbbá szeretném megköszönni a családomnak a támogatást és a bátorítást.

Tímea

Szeged, 2016

A TÉZISHEZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

I. Strauss, JS, Freeman, NL, Shaikh, SA, Vetro, A, Kiss, E, Kapornai, K, Daroczi, G, **Rimay, T**, Kothencne, VO, Dombovari, E, Kaczvinszky, E, Tamas, Zs, Baji, I, Besnyo, M, Gádoros, J, DeLuca, V, George, CJ, Dempster, E, Barr, CL, Kovacs, M, Kennedy, JL. (2010). No association between oxytocin or prolactin gene variants and childhood-onset mood disorders. *Psychoneuroendocrinology* 35 (9): 1422-1428. [IF:5,168]

II. **Rimay, T**, Benak, I, Kiss, E, Baji, I, Feher, A, Juhasz, A, Strauss, J, Kennedy, JL, Barr, CL, Kovacs, M, Vetro, A, Kapornai, K and the International Consortium of Childhood-Onset Mood disorders. (2015). BDNF Val66Met Polymorphism and Stressful Life Events in Melancholic Childhood-Onset Depression. *Psychiatric Genetics* 25:249–255. [IF:1.94].

III. Vetro, A, Baji, I, Benak, I, Besnyo, M, Csorba, J, Daroczy, G, Dombovari, E, Kiss, E, Gadoros, J, Kaczvinszky, E, Kapornai, K, Mayer, L, **Rimay, T**, Skultety, D, Szabo, K, Tamas, Zs, Szekely, J, Kovacs, M. (2009). "Risk factors for childhood depression"-research design, implementation, proceedings: history of 13 years: experience in grant preparation, writing, organization in connection with an American NIMH Grant. *Psychiatria Hungarica* 24 (1): 6-17.

A TÉZISHEZ KAPCSOLÓDÓ ABSZTRAKTOK

I. **Rimay, T**, Daróczy, G, Kovács, E, Benák, I, Fehér, Á, Juhász, A, Vetró, Á, Kovacs, M. (2010). Preliminary study investigating the interferon gamma +874 T/A polymorphism and the somatic type of depression. *European Neuropsychopharmacology* 20:S225.

II. **Rimay, T**, Daróczy, G, Kovács, E, Benák, I, Fehér, Á, Juhász, A, Vetró, Á, Kovacs, M. (2010). Preliminary study investigating the interferon gamma +874 T/A polymorphism and the

somatic type of depression 23rd European College of Neuropsychopharmacology Congress Amsterdam, The Netherlands, 28 August-1 September. p.:48.

III. **Rimay, T**, Daróczi, G, Kovács, E, Benák, I, Fehér, Á, Juhász, A, Vetró, Á, Kovacs, M. (2010). BDNF Val66Met polymorphism in depressed children and their siblings 4th International Romanian-Hungarian Psychiatric Congress, Miercurea Ciuc, Romania, 24-26. June. p.:61.

IV. **Rimay, T**, Daróczi, G, Kovács, E, Benák, I, Fehér, Á, Juhász, A, Vetró, Á, Kovacs, M. (2010). Interferon gamma +874 T/A polymorphism in childhood onset depression Hungarian Child Neurology, Child Neurosurgery and Child and Adolescent Psychiatry Association 35rd Annual Meeting, Szeged, Hungary, 27-29. May. p.:16

V. **Rimay, T**, Daróczi, G, Kovács, E, Benák, I, Fehér, Á, Juhász, A, Vetró, Á, Kovacs, M. (2009). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in depressed children and adolescent population Clinical Neurogenetics from Diagnosis to Therapy, Hungarian Society of Clinical Neurogenetics, VIIIth Conference, Visegrád, Hungary, 4-5. December. p.:38.

VI. Vetró, Á, Gádoros, J, Baji, I, Kapornai, K, Kiss, E, **Rimay, T**, Mayer, L, Kovacs, M. (2009). What is News in Childhood Onset Depression in Hungary International Conference Sponsored by European Society for Child and Adolescent Psychiatry, Budapest, Hungary, 22-26. August. p.:23.

VII. **Rimay, T**, Daróczi, G, Kovács, E, Benák, I, Fehér, Á, Juhász, A, Vetró, Á, Kovacs, M. (2009). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in depressed children and their siblings Hungarian Child Neurology, Child Neurosurgery and Child and Adolescent Psychiatry Association 34rd Annual Meeting, Kecskemét, Hungary, 23-25. April. p.:76.

Referenciák

Barrett, JC, Fry, B, Maller, J, Daly, MJ. (2005). Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21, 263-265.

Faul, F, Erdfelder, E, Lang, A-G, Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioural, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39, 175–191.

Gabriel, SB, Schaffner, SF, Nguyen, H, Moore, JM, Roy, J, Blumenstiel, B. (2002). The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 296, 2225-2229.

Nyholt, DR. (2004). A simple correction for multiple testing for single-nucleotide polymorphisms in linkage disequilibrium with each other. *Am J Hum Genet* 74, 765-769.